

合には治癒または長期無再発生存が期待できると考えられる。治癒が期待できる患者にそれ以上の蓄積毒性を与えることを回避するため、プロトコール治療完了(移植後のG-CSF終了)後の効果判定(re-staging)時にCRと判定された場合には、再発まで無治療で観察することとした。

一方、MCLの場合、初回治療でCRとならない症例の予後は不良であることから、プロトコール治療完了後PR以下の効果にとどまった場合は、以降の後治療は規定しないこととした。

また、MCLに対する放射線治療の果たす意義は限局期および進行期とも確立されておらず、腫瘍塊による臓器圧迫などの症状緩和を目的とする姑息的治療(palliative therapy)としてしか用いられていないため、治癒を狙った本試験のプロトコール治療として放射線治療は採用しなかった。

2.4. 試験デザイン

MCLは「2.1.1 対象疾患」で述べたように、頻度の比較的高い欧米でも全NHLの5-10%(約6%)で、我が国では全NHLの2.8-5%の発生頻度であることから稀な疾患と言える。日本全国でのMCLの年間患者発生数は500人-900人程度と推定され、従来および今後も、我が国独自で大規模な第Ⅲ相試験を積み重ねる治療開発戦略は困難と思われる。しかし、2.1~2.2で述べたように、欧米においても状況は大差なく、大規模な第Ⅲ相試験は未だ実施されていない。CHOP療法等の通常量化学療法が実施された場合の5年生存割合約25%、2年無増悪生存割合約30%が、ここ10年来明らかな改善を示していないことから、これらをヒストリカルコントロールとして、治療効果の大きな改善を期待する小規模な単群の第Ⅱ相試験が世界的にも繰り返されている状況である。

こうしたMCLの治療開発の世界的な趨勢から、少なくとも今後数年間は、高用量化学療法、rituximab、分子標的治療薬、およびそれらの組合せの小規模な第Ⅱ相試験を各国が行っていくと予想され、それらの中からある程度の長期生存・長期寛解が得られる治療レジメンが見いだされた場合に、それを対照治療とする国際共同の大規模第Ⅲ相試験が行われるようになっていくことが予想される。

現在は、各国がこうした模索を続けている段階であり、我々JCOG-LSGも、長期生存・長期寛解の得られる治療レジメンを探索する治療開発戦略をとることとし、JCOG-LSGで初めてMCLに特化した臨床試験を行うこととした。

本試験は、愛知県がんセンターにより開発され、単施設のpilot studyで良好な成績が認められた「R-high-CHOP/CHASER/LEED療法」の有効性と安全性を多施設共同臨床試験のセッティングで確認する第Ⅱ相試験と位置付けられる。

2.4.1. 計画されている第Ⅲ相試験デザイン

以上の世界的な治療開発の流れの中で、本試験で良好な結果が得られたとしても、JCOG-LSGとして直ちに第Ⅲ相試験に進むかどうかは現段階では不明であるが、本試験以降の治療開発戦略として、本試験の結果により概ね以下の3つの方向性が考えられる。

1) 本試験で予想を上回る良好な結果が得られた場合

本試験の2年無増悪生存割合が、期待値である50%を大きく上回った場合、多くの長期生存例が期待できるため、良好な5年無増悪生存割合、5年生存割合を期待して、慎重に本試験登録患者の再発や晩期毒性を追跡し、ただちに第Ⅲ相試験は行わないと思われる。その時点で有望な分子標的治療薬等が出現していれば、本試験のR-high-CHOP/CHASER/LEED療法を対照群として新薬の追加のあり/なし等のランダム化比較試験が考慮される可能性はある。

2) 概ね予想通りの範囲内の結果が得られた場合

本試験の有効性の判断規準は、「大量化学療法+幹細胞移植」を行わない、R-CHOP療法の2年無増悪生存割合を比較対照の閾値に用いているため、これをぎりぎり棄却できたからといってただちに「標準治療」とは言えず「有望な治療」と判断できる程度である。従って、この場合は、やはりリスクと患者の負担が大きい「大量化学療法+幹細胞移植」の「あり」vs.「なし」のランダム化比較試験を考慮すべきと考えられる。

3) 予想を下回る結果が得られた場合

「2.3. 治療計画設定の根拠」で述べたように、様々な工夫を凝らして「有効性の最大化」を図ったR-high-CHOP/CHASER/LEED療法をもってしても、比較対照である「大量化学療法+幹細胞移植を行わないR-CHOP療法」を上回らないわけであるから、「大量化学療法+幹細胞移植」はMCLに対しては有用ではないと結論され、治療戦略の見直しが図られると思われる。

2.4.2. エンドポイントの設定根拠

MCLに対するHyper-CVAD療法での完全奏効割合は38%²⁰⁾、rituximab併用のR-CHOP療法の完全奏効割合も48%¹⁸⁾と、標準的なCHOP療法等に比して比較的高い完全奏効割合が得られたが、R-CHOP療法でも、治療後の再発が続き、2年無増悪生存割合は30%である。他の高悪性度リンパ腫とは異なり、MCLにおいては高い完全奏効割合が必ずしも長期予後を反映していないと考えられることから、本試験の試験治療の評価には無増悪生存期間(Progression-free survival)が適切と考えた。

Howardらの報告ではR-CHOP療法後の2年無増悪生存割合が既に30%まで低下していることから、主たる比較対照であるR-CHOP療法とのヒストリカルな比較は2年無増悪生存割合で可能と思われるため、これをprimary endpointとした。2年無増悪生存割合が良好であった場合も、2年以降の増悪が多いかどうかは重要な臨床的関心事項であるため、無増悪生存期間、5年無増悪生存割合、および総合的な有効性の指標である全生存期間、2年生存割合、5年生存割合もsecondary endpointsとした。

リスク/ベネフィットバランスの考察のため安全性のエンドポイントとして、R-high-CHOP、CHASER、LEED、幹細胞移植それぞれ、および全体の有害事象、二次がん発生割合(累積割合)をsecondary endpointsとした。

また、本試験で、完全奏効割合と無増悪生存期間のいずれもが比較対照であるR-CHOPよりも良好であった場合、MCLに対する今後の試験において完全奏効割合(や奏効割合)が有効性のエンドポイントとして有用である可能性もあることから、完全奏効割合、奏効割合もsecondary endpointsとした。

2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠

幹細胞移植の経験が豊富な愛知県がんセンターにおけるpilot studyは、治療関連死亡もなく安全に実施されたが、KhoriraのHyperCVAD+大量化学療法報告では治療関連死亡が11%と報告されており、比較対照とする、幹細胞移植を行わないR-CHOP療法に比して、R-high-CHOP/CHASER/LEED療法は、高い有効性が期待されるが「毒性の強い新治療(toxic new regimen)」と位置付けられる。

比較対照であるR-CHOPの2年無増悪生存割合は30%¹⁸⁾であるため、本試験のprimary endpointである2年無増悪生存割合の閾値を30%とする。R-CHOPに比してのR-high-CHOP/CHASER/LEED療法のリスクに見合う有効性の上乗せを20%として、2年無増悪生存割合の期待値を50%とする。

R-high-CHOP/CHASER/LEED療法は様々な工夫を凝らした、理論的には最適化した治療レジメンであり他にこれに替わる有力な候補もないことから β エラーを低めに0.1とし、毒性が強いレジメンであることから α エラーも低めに0.1とする。2年無増悪生存割合の片側90%信頼区間の下限が閾値である30%以上になることを示すために必要なサンプルサイズを求めると適格例として39例となる。3例程度の不適格例を見込んだとしても全登録例は42例程度でよいと思われるが、MCLのJCOG試験は本試験が初めてであり、病理中央診断による不適格例がどの程度生じるかは不明である。探索的な「病理中央診断適格例」の解析においても精度を確保するため、10%強の病理中央診断不適格例の発生を想定し、予定登録数を45例とする。

以上より、本試験における臨床的仮説は、「本試験の2年無増悪生存割合が30%を統計学的に有意に上回ればR-high-CHOP/CHASER/LEED療法を有望な治療レジメンと判断する。有意に上回らなければ有望な治療レジメンではないと判断する」となる。

2.4.4. 患者選択規準について

本試験のプロトコール治療に含まれる薬剤のうち、rituximabは保険承認が2001年ともっとも新しく、従来の抗がん剤とは異なる有害事象やその予測因子の情報はない蓄積過程にある。本試験ではこれまでに報告されている有害事象とその予測因子の情報から、rituximabと関係し得る患者選択規準に関して特に以下の配慮を行った。

- 1) 緑内障の既往者にrituximab投与後失明した例が報告されている¹⁷⁾ので、除外することとした
- 2) Rituximab輸注時の最終負荷速度が200 mL/hrとなり、R-high-CHOPでdoxorubicinを併用することからも、心エコーによる左心駆出率計測を必須検査項目とした。また同じ理由で心房細動患者も今回の試験では除外した。Rituximabの欧米での市販後の使用において、不整脈や狭心症などを合併またはその既往歴のある患者への投与時に、これらが悪化または再発した症例が報告されているため、これらの合併例は除外対象とした。
- 3) 末梢血液中に腫瘍細胞が多数存在する症例に高度のinfusion-related toxicityが出現することが報告されている⁵⁰⁾。特に50,000/mm³以上の腫瘍細胞が末梢血中に存在する症例において重症となること、症状発現時にTNF- α やIL-6などのサイトカイン濃度が上昇していたことが報告されている⁵¹⁾。したがって、

rituximab の添付文書には血液中に $25,000/\text{mm}^3$ 以上の腫瘍細胞が存在する症例に対しての使用について「警告」としている。本試験においては、本邦での治験時と同様、 $10,000/\text{mm}^3$ を超える腫瘍細胞が末梢血液中に存在する症例は除外することとした。

- 4) rituximab はごく稀な報告⁵²⁾を除いては、一般的には中枢神経系への移行は認められていないため、中枢神経系浸潤例は除外することとした。マンツル細胞リンパ腫では初診時に中枢神経系浸潤を認めることは稀であるが、そのような場合には、抗がん剤髄注や全脳照射が適応となるため、本試験の対象外とした。
- 5) Rituximab と CHOP療法の併用療法施行例でB型肝炎ウイルスの再活性化例が報告されている¹²⁾⁵³⁾。またB型肝炎の再活性化例はprednisolone (PSL) を含むCHOP療法を受けた症例でよく経験されるため、これまで国内の悪性リンパ腫を対象とした臨床試験ではしばしば除外されてきた。C型肝炎については、B型肝炎と同様の根拠はないが、臨床試験ではしばしば除外されてきた。本試験に関してはHCV 抗体陽性者は除外することとした。HIV陽性例については治療方針が異なるため除外することとした。

2.4.5. 患者集積見込み

JCOG-LSG では MCL に対する臨床試験は本試験が最初であることから、過去の集積実績のデータはない。JCOG-LSG ですでに登録が終了した Follicular lymphoma (FL) を対象とする JCOG0203 は月間 5 例程度、年間 60 例程度の集積が得られている。MCL は FL の発生頻度の 5-7 分の 1 の発生頻度であることから、MCL の JCOG-LSG での年間登録見込み症例数は 9-12 例と推定される。このため、4 年間で約 36~48 例が集積可能と考えられる。

2.4.6. 病理中央診断について

Hidemann の MCL に対する臨床試験の報告では施設診断と中央診断での診断一致率は 50%とされており形態学的診断が困難なリンパ腫であることから本試験では病理中央診断が必要と判断した。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 予想される利益

先述のように、R-high-CHOP で用いられる ADM と CPA、および CHASER で用いられる CPA の用量が保険適応承認用量を超えてはいるが、本試験で用いる薬剤自体はいずれも悪性リンパ腫に対して保険適応承認が得られているものであるため、本治療法は日常保険診療としても行われ得る治療法である。また、試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われることから、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる特別な診療上および経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される危険と不利益

本試験における治療法 (R-high-CHOP/CHASER 療法、LEED 療法、自家末梢血幹細胞移植療法) は、「2.3.治療計画設定の根拠」に記したように、愛知県がんセンター単独の臨床試験においては安全に実施できると予想されているが、本治療レジメンを多施設共同で評価するのは本試験が初めてであるため、愛知県がんセンターの報告から予期されるレベルを超えて治療関連死亡を含む重篤な有害事象が観察される可能性がある。従来の治療法では治癒や長期生存が期待できない MCL 患者に対して、治癒を期待する高用量化学療法レジメンの評価を行う本試験において、我々は「14.1.2.有害事象の許容範囲」に記したように、「治療関連死亡は 5%を超えない」および「重篤な有害事象は 10%を超えない」という閾値を設定したが、「2.2.3.-1)HyperCVAD+自家造血幹細胞移植療法」で述べたように、同様の治療戦略をとる Khori らによる HyperCVAD 療法の報告では 11%の治療関連死亡が報告されていることから、5%を超える治療関連死亡が生じる可能性も否定できない。

これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「4.患者選択規準」、「6.5.治療変更規準」、「6.6.併用療法・支持療法」などがグループ内で慎重に検討された。また、JCOG 臨床試験では、試験開始後は年 2 回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には JCOG の「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

2.5.3. 施設(医療機関)に対する不利益の可能性

本試験のプロトコル治療の実施に際して、施設では、通常の一般診療と同様に保険請求を行うため、可能性は低いですが R-CHOP 療法での CPA に関して事後的に保険査定を受ける可能性がある。しかし、施設の損失が発生した場合も JCOG 研究組織として補填する仕組みを持たないため、その場合は参加施設(医療機関)の損失となる。実際に施設の損失が発生した場合には試験の継続参加の可否を施設研究責任者と研究代表者/研究事務局間で慎重に協議する。各施設の研究責任者はそのことも含めて施設 IRB および医療機関の長の承認を得ること。

2.6. 本試験の意義

MCL は未だ有効な初回治療法が確立されておらず、世界的にも標準治療の候補を探索する小規模な第 II 相試験が繰り返されている現状にある。本試験により高い有効性を示す標準的治療の候補が見出されれば、将来の標準的治療確立への貢献が期待できる。

また、本試験で期待に反して有望な結果が得られなかった場合には、リスクが高く、医療機関の多くのリソースを使う幹細胞移植併用大量化学療法の治療戦略に対する見直しが図られるため、いずれの結果が得られたとしても社会的・科学的な価値は高いと言える。

2.7. 附随研究

本試験では附随研究は予定されていない。

4. 患者選択規準

以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

4.1. 適格規準(組み入れ規準)

- 1) 病変の生検病理診断にて組織学的にマントル細胞リンパ腫と診断されている
- 2) 病変の生検組織標本の免疫染色にて細胞核が cyclin D1 陽性である
- 3) 病変の生検組織を用いたフローサイトメトリーもしくは免疫染色にて、リンパ腫細胞に CD5 と CD20 の両方が陽性である
- 4) 年齢が 20 歳以上、65 歳以下
- 5) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) の performance status (PS) 0~2
- 6) 登録日前 28 日以内の最新の画像診断にて Ann Arbor 臨床病期分類(3.2.)の bulky II 期、III 期、IV 期のいずれかである
- 7) 登録日前 14 日以内の最新の末梢血液中腫瘍細胞数(3.4.4.参照) $\leq 10,000/\text{mm}^3$
- 8) 臨床診断で中枢神経系(脳・脊髄・髄腔)浸潤がない(髄液検査・脳 MRI は必須ではない)
- 9) 測定可能病変(11.1.3 参照)を有する
測定可能病変とは、以下の(1)(2)(3)のすべてを満たす病変とする
(1)腫大リンパ節やリンパ節塊、もしくは画像診断上リンパ腫病変と診断される節外臓器の結節性腫瘍
(2)CT 断面像にて直交する 2 方向で明確に測定可能
(3)CT 断面像にて長径が 1.5 cm を超える
- 10) 以前に化学療法・放射線治療・インターフェロン・抗体療法のいずれも受けていない
注 1)手術施行例では術後に測定可能病変が残存していれば登録可能
注 2)他疾患に対する治療か悪性リンパ腫に対する治療かを問わず、過去のステロイド単剤療法施行既往者は登録可能とするが、内服中の患者は登録前に内服を中止できること
- 11) 以下の(1)~(10)をすべて満たす(左心駆出率は登録日前 4 週以内の最新値、それ以外は登録日前 14 日以内の最新値)
(1)白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$
(2)好中球数(ANC(3.4.1)) $\geq 1,000/\text{mm}^3$
(3)血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
(4)ALT \leq 施設規準値上限の 5 倍
(5)AST \leq 施設規準値上限の 5 倍
(6)総ビリルビン (T-bil) $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
(7)血清 Creatinine $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
(8)PaO₂ $\geq 65 \text{ mmHg}$ (room air)
(9)12 誘導心電図にて虚血性変化・心房細動・治療を要する心室性不整脈のいずれをも認めない
(10)心エコーによる左心駆出率 $\geq 50\%$
- 12) 試験への参加について本人から文書による同意が得られている

4.2. 除外規準

- 1) 緑内障の既往がある
- 2) インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を有する
- 3) コントロール不良の高血圧を有する
- 4) 治療を必要とする冠動脈疾患、心筋症、心不全、抗不整脈薬で治療中の不整脈を有する
- 5) HBs 抗原陽性
- 6) HCV 抗体陽性
- 7) HIV 抗体陽性(未検例は除外しないが陽性判明例は除外する。できるだけ検査を行う。)
- 8) 間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫のいずれかを有する
- 9) 重症細菌感染症を合併している
- 10) 活動性の重複がん(同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ (上皮内癌)もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない)を有する

6. 治療計画と治療変更規準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。

プロトコールに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。その場合「プロトコール逸脱」となるが、「臨床的に妥当な逸脱」と判断される。（「14.1.3.プロトコール逸脱・違反」参照）

6.1. プロトコール治療

R-high-CHOP 1 コースと CHASER 3 コースからなる寛解導入療法と、CHASER 療法中に採取した自家末梢血幹細胞の移植にて終了する LEED 療法の一連の治療をプロトコール治療とする。

- 1) 登録後 7 日以内にプロトコール治療を開始する (day1 は rituximab 投与から開始)
なんらかの理由で開始が 8 日以降になった場合はその理由を治療経過記録用紙に記載すること。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。
登録後、治療開始までに臨床検査値などが悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコール治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。迷う場合は研究事務局と相談すること。
第 1 コース開始時に適用する開始規準は設けない。
- 2) 寛解導入療法として、R-high-CHOP 療法 (A) 1 コースと、それに引き続いて CHASER 療法 (B) 3 コースを連続的に施行し、CHASER 療法の 2 コース目 (B2) に自家末梢血幹細胞を採取・保存する。B2 にて採取・保存した末梢血幹細胞数が目標数に達しなかった場合は 3 コース目 (B3) でも自家末梢血幹細胞の採取・保存を行う。A → B-1 → B-2 → B-3 の順に 3 週 1 コースとして計 4 コース実施する。
- 3) 寛解導入療法中に増悪が見られた場合、または寛解導入療法後の re-staging にて SD もしくは PD と判定された場合はプロトコール治療中止とする。プロトコール治療中止例の以後の治療は自由とする。
- 4) 寛解導入療法の第 4 コース (B-3) のコース開始日から起算して、36 日目以降、49 日目以内に自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法 (LEED 療法) を開始する。50 日以降になっても LEED 療法開始規準を満たさない場合には原則としてプロトコール治療中止とする。ただし、「50 日以降に LEED 療法開始規準を満たすと予想される場合には研究事務局と相談の上、研究事務局との合意が得られれば LEED 療法を開始する。
- 5) LEED 療法の day 1 から開始される G-CSF の最終投与日をもってプロトコール治療完了とする。
- 6) プロトコール治療完了後の re-staging により CR と判定された場合、再発が見られるまで無治療で観察する。放射線治療、インターフェロン療法、一切の抗がん剤治療を行わない。
- 7) プロトコール中止例またはプロトコール治療完了後の re-staging により CR と判定されなかった場合は、以後の治療は規定しない。

6.2. 寛解導入療法

寛解導入療法は R-high-CHOP 1 コースと CHASER 3 コースの計 4 コースからなる。

R-high-CHOP の day1～day3、CHASER の day1～day5 は必ず入院にて行う。特に、Rituximab の第 1 回目投与 (R-high-CHOP の day1) は必ず入院にて十分な観察のもとに行うこと。

それ以外の期間は外来通院も可とするが、寛解導入療法中は入院治療を原則とする。

6.2.1. R-high-CHOP 療法 (A) (第1コースのみ)

薬剤	用量	用法	投与日
Cyclophosphamide (CPA)	1500 mg/m ²	DIV	day 3
Adriamycin (ADM)	75 mg/m ²	DIV	day 3
Vincristine (VCR)	1.4 mg/m ² (max 2 mg/body)	IV	day 3
Prednisolone (PSL)	100 mg/body	PO	day 3 to 7
Dexamethasone (Dexa)	40 mg/body	DIV	day 1, 15
Rituximab	375 mg/m ²	DIV	day 1, 15
G-CSF	通常量		day 6より白血球数>5000/mm ³ まで

本治療法は1コースのみであり、R-high-CHOPの開始日から起算して、22日目(3週間後)にCHASERを開始する。

1) 経口血糖降下剤服用中の糖尿病の患者に対しては、DexaやPSLによる血糖値の上昇に注意し、インシュリンを適切に投与するなど血糖値の適切なコントロールを行うこと。

2) 体表面積(原則DuBois式)から計算された投与量については、CPAは 10 mg 単位で、ADMは 1 mg 単位で、VCRは 0.1 mg 単位で切捨てた量を投与する。

例) CPA 1500 mg/m² × 1.55 m² = 2325 mg → 2320 mg

ADM 75 mg/m² × 1.5 m² = 112.5 mg → 112 mg

VCR 1.4 mg/m² × 1.35 m² = 1.89 mg → 1.8 mg

3) CPA は生理食塩水250 mLに溶解して1.5 時間あるいは500 mLに溶解して2.5時間で点滴投与、ADMは生理食塩水 100 mlに溶解して30 分で点滴投与、VCRは生理食塩水 20 mlに溶解して緩徐に静注する。

4) CPAの開始6時間前より終了24時間後まで80 ml/hourで輸液 (hydration) を行う。day3の1日の輸液量は最低2 L/m² /dayとする。

5) CPAの投与日(day3)は、アルカリ尿(尿pHが7以上)を確保するよう、輸液製剤に適宜メイロンを加える。1日3回以上尿pHをチェックすること。

6) VCRは生理食塩水20 mLに溶解し、bolusで(点滴ルートの側管より)静脈注射する。

7) PSLの内服が困難な場合には、同量のPSL静脈注射製剤を経静脈的に投与する。

8) *Pneumocystis jiroveci*感染症予防のため、治療期間中、ST合剤(バクタ)4錠/分2・週2日、もしくは 1錠/分1、毎日などの予防投与を行う。

9) G-CSFは、filgrastim (グラン) 75 µg/day、lenograstim (ノイトロジン) 100 µg/day、nartograstim (ノイアツプ) 50 µg/day のいずれかを1日1回皮下注とする。

10) dexamethasoneは50 mlの生食に溶解し、15分で点滴投与する。

(R-high-CHOP における) Rituximab 投与について

1) Tumor lysis syndrome が懸念されるため、十分な補液を行い、アロプリノール(ザイロリック)(100 mg) 3錠/日を少なくとも初回投与から2回目投与までの期間は、予防的に投与する。特にbulky massが存在したり、LDH高値などから腫瘍量が多いと予測される症例では注意を要する

2) Rituximabは投与前まで冷暗所に保存する。保存に際しては凍結しないように注意し、万一過って凍結させた場合には使用しないこと

3) rituximabの点滴の前に、dexamethasoneの点滴投与をする。

4) Rituximab 375 mg/m² はday 1とday 15 に計2回点滴投与する。投与量の変更は一切行わない。

5) Rituximabは10 mg 単位で切捨てた量を投与する。

例) Rituximab 375 mg/m² × 1.5 m² = 562.5 mg → 560 mg

生理食塩水で 10 倍に希釈して最終濃度 1 mg/mL とし、点滴静注投与する。

希釈に際しては他の薬剤を混入させないこと。また激しく攪拌したり、泡立てたりしないこと

- 6) 発熱などの薬物有害反応 (infusion-related toxicity) を予防するため、rituximab 投与時には毎回点滴開始30分前に経口で下記あるいはこれに類似した薬効をもつ薬剤の組合せ [(1) と (2)] で前投薬を行う。例) (1) 非ピリン系解熱鎮痛剤: アセトアミノフェン(カロナール) (200 mg) 2錠
(2) 抗ヒスタミン剤: メマレイン酸クロルフェニラミン(ポララミン) (2 mg) 1錠、またはジフェンヒドラミン(レスタミン) (10 mg) 3錠
- 7) 初回投与時の点滴静注速度は25 mg/25 mL/時とし、投与開始後1 時間後に薬剤添付文書に記載のある薬物有害反応 (infusion-related toxicity) が出現しなければ、100 mg/100 mL/時に上昇させる。さらに1 時間後200 mg/200 mL/時に上昇させて、投与を完了する。最後にルート内のrituximab をすべて投与するため生理食塩水を通す。
- 8) 初回投与時の点滴静注中に発現する非血液毒性 (infusion-related toxicity) に対しては積極的に下記の薬剤を投与して、重症化を未然に防ぐよう努力する。
(1) 発熱・疼痛などに対する非ピリン系解熱鎮痛剤
(2) 発疹・咽喉頭不快感などアレルギー様反応に対する抗ヒスタミン剤
- 9) 点滴静注中に発現する非血液毒性有害反応の程度に応じて、原則として下記に準じて点滴速度を変更するとともに上記の支持療法を行う。
Grade 2: 発現時の点滴速度を遅くするかまたはそのまま状態を観察し、Grade 1 に回復したら、10) に示した次段階の点滴速度に上昇させる。支持療法は必要に応じて施行する。Grade 1 に回復しなければ、点滴を一時中止して支持療法を施行し、Grade 1 に回復した時点で再開する。
Grade 3: 点滴を一時中止して支持療法を施行し、Grade 1 に回復したら、再び25 mg/25 mL/時から開始し、10) に示した要領で点滴速度を上昇させる。
- 10) 第 2 回目以降の投与においては、前回投与時の非血液毒性が Grade 1 以下の場合、100 mg/100 mL/時、1 時間投与から開始してよい。前回投与時の非血液毒性が Grade 2 以上の場合には、再度25 mg/25 mL/時で開始し、8) に記載した初回投与時の投与ルールに従うこととする。

6.2.2. CHASER 療法 (B) (3週毎3コース、第2、第3、第4コース)

薬剤	用量	用法	投与日
Cyclophosphamide (CPA)	1200 mg/m ²	DIV	day 3
Cytosine arabinocide (Ara-C)	2 g/m ²	DIV	day 4, 5
Etoposide (VP-16)	100 mg/m ²	DIV	day 3, 4, 5
Dexamethasone (Dexa)	40 mg/body	DIV	day 1 および、days 3-5, および day 15
Rituximab	375 mg/m ²	DIV	day 1, 15#
G-CSF	PBSC動員の為の高用量はDay 7よりWBC>5,000またはPBSCHまで PBSCの採取が完了し、動員が必要ないコースでは通常量を投与する。		

以上の薬剤を21日毎に投与する。

#CHASER 療法の2コース目 (B2; R-high-CHOP を入れると3コース目) もしくは3コース目 (B3; 最終コース) で apheresis を実施する時、apheresis を day 15 より早く実施する場合には、day15 の rituximab を apheresis の前日投与に変更する。

- 1) 経口血糖降下剤服用中の糖尿病の患者に対しては、Dexaによる血糖値の上昇に注意し、インシュリンを適切に投与することで血糖値の適切なコントロールを行うこと。
- 2) Ara-C は生食500 mlに溶解し2-3時間で点滴投与する。
- 3) Ara-Cの薬剤投与量は実体重による体表面積を用いて計算し、生理食塩水 500 mlに溶解し、3時間かけて点滴静注する。

Ara-Cは計算通りの量を投与する。

例) Ara-C2000 mg/m² x 1.54 m²=3080mg → 3080mg

- 4) Ara-C投与に際しては、コース毎にAra-C投与前々日 (day2) ~ 当日 (day4) の間に血清クレアチニン値を

- 測定し、「6.5.4.CHASER療法の・薬剤中止減量規準」に該当する場合はこれに従ってAra-Cを減量する。
- 5) Ara-Cによる結膜炎を予防するためAra-Cの投与日の朝からAra-C投与終了翌日までステロイド含有点眼液を1日3回両眼に点眼する。
 - 6) CPAの薬剤投与量は実体重による体表面積を用いて計算し、生理食塩水250 mLに溶解して1.5 時間あるいは500 mLに溶解して2.5時間で点滴投与する。
CPAは 10 mg 単位で切捨てた量を投与する。
例) CPA 1200 mg/m² x 1.55 m² =2325 mg → 2320 mg
 - 7) CPAの開始前6時間より終了後24時間まで80 ml/hourでhydrationを開始する。1日の輸液量は最低 2 L/m² /dayとする。
 - 8) CPAの投与日は、アルカリ尿(尿pHが7以上)を確保するよう、輸液製剤にメイロンを加え、1日3回は尿pHをチェックすること。
 - 9) VP-16の薬剤投与量は実体重による体表面積を用いて計算し、生食500 mlまたは5%Glucose 500 mlに溶解し、2時間かけて点滴静注する。
VP-16は 10 mg 単位で切捨てた量を投与する。
例) VP-16 100 mg/m² x 1.55 m² =155 mg → 150 mg
 - 10) dexamethasoneは50 mlの生食に溶解し、15分で点滴投与する。
 - 11) dexamethasoneの離脱症状が出現する症例では、day 6以降にdexamethasoneの漸減投与も可能とする。(漸減法については規定しない)。
 - 12) *Pneumocystis jirovecii*感染症予防のため、治療期間中、ST合剤(バクタ)4錠/分2・週2日、土日のみ内服、もしくは 1錠/分1、毎日などの予防投与を行う。
 - 13) G-CSF投与は、CHASERの第1、第2(寛解導入療法としては第2、第3コース)コース、もしくは第3コースで自家末梢血幹細胞採取を目的とする時はfilgrastim (グラン) 5 µg/kg/day、lenograstim (ノイトロジン) 5 µg/kg/dayのいずれかを第7日目より皮下注する。
 - 14) 自家末梢血幹細胞採取が終了した後のコースでのG-CSF投与は、第7日目からfilgrastim (グラン) 75 µg/day、lenograstim (ノイトロジン) 100 µg/day、nartograstim (ノイアップ) 50 µg/day のいずれかを1日1回皮下注とする。

6.2.3. 末梢血幹細胞採取 (PBSCH)

- 1) CHASERの2コース目(B2)に末梢血幹細胞採取(PBSCH)を行い、CD34陽性細胞総数として 2×10^6 個/kg(実体重)以上の末梢血幹細胞を採取する(細胞数が不足する場合は3コース目(B3)も採取)。 4×10^6 個/kg以上の採取が望ましい。2コース目のCHASER後のPBSCHで十分量(4×10^6)の末梢血幹細胞が採取保存できた場合は3コース目の採取はしない。B2での採取により、 2×10^6 個/kg以上、 4×10^6 個/kg未満だった時には、原則としてB3で、再度末梢血幹細胞の採取をこころみて、 4×10^6 個/kgを目指す。B3で 4×10^6 個/kgに達しない場合にはそれ以上の末梢血幹細胞の採取をしない。
 - 2) PBSCHの採取時期は、末梢血球数と末梢血中のCD34陽性細胞数の測定によりCD34陽性細胞数のピークを予想し、ピーク時に採取を行うことが望ましい。CHASER療法ではday 17からday 19頃にCD34陽性細胞数がピークになることが多い。
 - 3) PBSCHの直前に末梢血検査を必ず行い、鏡検、もしくはflow cytometry (FACS)解析でMCLの腫瘍細胞浸潤の有無を確認する。腫瘍細胞浸潤が明らかである時は採取をしない。B2とB3いずれにおいても腫瘍細胞の浸潤が明らかな時には、PBSCHは行わず、プロトコール治療中止とする。
 - 4) B2、B3の2回のPBSCHにても、CD34陽性細胞総数が 2×10^6 個/kg(実体重)未満であった場合は、プロトコール治療中止とする。
 - 5) 自家末梢血幹細胞の採取、保存法は各施設の方法に従って実施する。
 - 6) PBSCHはアフレーシスにより、1回あたり10Lほどの血液量を処理することで実施するが、アフレーシスのための機器は指定しない。
 - 7) アフレーシス時には、Ca低下によるしびれなどの有害事象が見られることがあるため、あらかじめカルチコールなどのCa製剤を準備しておくこと。
- ・なお、自家末梢血幹細胞採取に際してのアフレーシスの作業規準、有害事象などについては日本造血幹細胞移植学会の「同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取に関するガイド

ライン」(2003年4月21日改訂) (http://www.jshct.com/guide_pdf/allo_pbsct_guide_3.pdf)を参照のこと。

6.3. 末梢血幹細胞移植併用大量化学療法 (LEED 療法)

6.3.1. LEED 療法の開始規準

寛解導入療法の最終コース(4コース目・CHASER療法B3)のday 1から起算して3~4週目(day15~day28)に臓器機能評価とre-stagingを行い、以下の1)~4)をすべて満たすことを確認後、寛解導入療法の最終コース(4コース目・CHASER療法B3)のday 1から起算して6週目(day36)以後、7週目(day49)までにLEED療法を開始する。

- 1) 寛解導入療法(R-high-CHOP/CHASER)終了後のre-stagingによりPR、CRいずれかの効果が得られた(SD, PDの場合、プロトコール治療中止)
- 2) PS 0-1
- 3) PBSCHIにより、 $2 \times 10^6/\text{kg}$ (実体重)の自家末梢血幹細胞が採取・保存されていること
- 4) 以下の主要臓器機能が保持されている症例。
 1. 心エコーでEFが50%以上
 2. 動脈血ガス ≥ 65 mmHg(room air)
 3. 好中球数 $\geq 1,000/\text{cmm}$
 4. 血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4/\text{cmm}$
 5. AST, ALT \leq 正常値上限の3倍
 6. Total bilirubin ≤ 2.0 mg/dl
 7. 血清Creatinine ≤ 1.5 mg/dL
- 5) 重篤な感染症がないこと。
- 6) 12誘導心電図にて治療を要する不整脈を認めないこと。
- 7) R-high-CHOP/CHASER 治療時でインシュリン投与が必要となった症例では、PSL や dexamethasone 投与終了後はインシュリンが不要となり、かつ、インシュリンによる血糖コントロールが良好であったことが確認できること。

8週目(day50)以降になっても1)~4)を満たさない場合は原則としてプロトコール治療中止とするが、8週目以降に開始規準を満たすと予想される場合、研究事務局と相談の上、LEED療法開始の有無を決定する。

6.3.2. LEED 療法

LEED 療法では、幹細胞輸注予定日を基準に day 0 として、後に day 1, day 2 …と、前に day -1, day -2 …と起算する。幹細胞輸注日の変更となった場合も、この day の起算法は変更しない。LEED 療法は day -4 から開始する。

薬剤	1日用量	用法	投与日	総投与量
Melphalan (L-PAM)	130 mg/m ²	DIV	day -1	130 mg/m ²
Cyclophosphamide (CPA)	60 mg/kg	DIV	day -4, -3	120 mg/kg
Mesna	72 mg/kg	DIV	day -4, -3	144 mg/kg
Etoposide (VP-16)	500 mg/m ²	DIV	day -4, -3, -2	1500 mg/m ²
Dexamethasone (Dexa)	40 mg/body	DIV	day -4, -3, -2, -1	160 mg/day
G-CSF	保険適応量	SC	day 1から白血球数 $>5,000/\text{mm}^3$ まで	
末梢血幹細胞移植(PBSCT)		DIV	day 0	

- 1) 寛解導入療法の最終コース(4コース目・CHASER療法B-3)の day 1 から起算して 6 週目 (day36) 以後、7 週目 (day49) までに開始する (LEED 療法の day -4 の投与を開始する)。
- 2) 経口血糖降下剤服用中の糖尿病の患者に対しては、Dexaによる血糖値の上昇に注意し、インシュリンを適切に投与することで血糖値の適切なコントロールを行うこと。
- 3) L-PAM と CPA (および必然的に Mesna も) および VP-16 については実体重と修正理想体重 (corrected ideal body weight) の小さい方の体重を用いて化学療法剤の投与量を決定する。もしも、体表面積が 2 m² を越える場合は 2 m² として計算する。

男性: 修正理想体重 (Kg) = 0.9 x 身長 (cm) - 88

女性: 修正理想体重 (Kg) = 0.9 x 身長 (cm) - 92

(例: 身長 160 cm の男性の修正理想体重 = 0.9 x 160 - 88 = 56 kg)

- 4) CPAの開始前6時間より終了後24時間まで125 ml/hourでhydrationを開始する。1日の(抗がん剤輸液を含めての)全輸液量は最低3 L/m²/dayとする。
- 5) CPAの薬剤投与量は10 mg 単位で切捨てた量を投与する。
例) CPA 60mg/kg x 56kg = 3360 mg → 3360 mg
- 6) CPAは5%ブドウ糖溶液500 mlに溶解し約2時間で点滴する。
- 7) CPAの投与日は、アルカリ尿(尿pHが7以上)を確保するよう、輸液製剤にメイロンを加え、1日3回は尿pHをチェックすること。
- 8) MesnaはCPAの1日量の40%相当量である24 mg/kgを1回量とし、生食100 mlに溶解後、1日3回(CPA投与時、4時間後、8時間後)、各30分かけて、CPAの投与日と同日の2日間(day -4とday -3)、点滴静注する。
- 9) Mesnaのの薬剤投与量は10 mg 単位で切捨てた量を投与する。
例) Mesna 72mg/kg x 56kg = 4,032 mg → 4,030 mg
- 10) L-PAMの大量化学療法前日(day-2)にhydrationを開始する(125 ml/hour)。L-PAM投与中および投与終了後24時間まで3000 ml/m²/dayの輸液を行う。
- 11) L-PAMは添付されている溶解液で溶解後、生食100 mlに溶解し約30分で点滴する。L-PAMは溶解後、放置すると活性が低下するので、速やかに使用する。
- 12) L-PAMの薬剤投与量は10 mg 単位で切捨てた量を投与する。
例) L-PAM 130mg/m² x 1.55 = 201.5 mg → 200 mg
- 13) VP-16 開始6時間前より投与終了後24時間まで150 ml/hourでhydrationを実施する。(1日当たり2000〜3000 ml/m²の輸液をする。)
- 14) VP-16は生食500 mlに125 mg/m²を溶解し、500 ml1本を2時間かけて点滴静注し、4本を計連続8時間で点滴する。
- 15) VP-16の薬剤投与量は10 mg 単位で切捨てた量を投与する。
例) VP-16 500mg/m² x 1.55 = 755mg → 750 mg
- 16) dexamethasoneはday-4からday-1まで投与。
- 17) 大量化学療法(LEED療法)時は治療開始から末梢顆粒球数が500/mm³に回復するまでの期間は少なくとも以下の感染予防対策を実施する。NASA規準で10,000以下の個室を使用する。
 - ① 加熱食を投与する。
 - ② 経口抗生剤としてST合剤を投与する。
 - ③ ポピドンヨードによるうがいを実施する。
 - ④ 感染ハイリスク症例(過去の治療時の感染症の既往、治療前の細菌真菌検査が陽性、免疫抑制状態が強いと判定される症例など)は必要に応じて抗生剤、真菌剤、抗ウイルス剤の経口的または経静脈的予防投与を実施する。
- 18) LEED療法中はECGモニターを行う。

6.3.3. 造血幹細胞の輸注

- 1) L-PAM投与終了後、24時間以上経過した後に、採取・保管した幹細胞を輸注する。
- 2) 前処置: 輸注30分前にhydrocortisone 200 mgをi.v.する。
- 3) 解凍: バッグを37°Cの恒温槽で解凍し、融け終わったら直ちに経静脈的に輸注する。
- 4) 幹細胞輸注後は、バッグに生食100 mlを注入して残存細胞もできる限り輸注する。
- 5) 幹細胞輸注翌日(day 1)よりG-CSFを白血球数>5,000/mm³まで投与する。G-CSF投与量は保険適応量(filgrastim(グラン) 300 µg, lenograstim(ノイトロジン) 250 µg、のいずれかを5µg/kg)を1日1回皮下注とする。
- 6) 白血球数>5,000/mm³であることを確認し、G-CSF投与を終了する。G-CSFの最終投与日をもって「プロトコール治療終了日」とする。
- 7) 造血幹細胞輸注終了時に検尿で尿潜血反応を検査する。尿潜血陽性の場合には尿管障害の予防のためハプトグロビン製剤を4000単位点滴投与する。

6.4. プロトコール治療中止・完了規準

有害事象の grade の評価は CTCAEv3.0 による。

6.4.1. プロトコール治療完了の定義

PBSCT 併用大量化学療法 (LEED 療法) の day 1 から開始される G-CSF の最終投与日をもってプロトコール治療完了と定義する。

6.4.2. プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止とする。

- 1) 以下のいずれかによりプロトコール治療無効と判断した場合
 - (1) 治療開始後、原病の増悪 (progression) が認められた場合
「増悪」とは、効果判定による PD とは限らず、臨床的に判断される原病の増悪である
 - (2) 寛解導入療法 (全4コース) 終了後の re-staging にて SD または PD と判定された場合
- 2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
 - (1) Grade 4 の非血液毒性が認められた場合
 - (2) Grade 3 以上の不整脈カテゴリーのいずれかの有害事象が出現した場合
 - (3) Grade 3 の「左室収縮機能不全」(症状があり治療に反応するうつ血性心不全; EF<40—20%; SF<24—15%)
 - (4) Grade 2 以上の血尿 (膀胱炎—膀胱: grade2: 肉眼的出血。) が出現した場合
 - (5) 有害事象により次コースの CHASER 療法が、予定投与日を 21 日超過しても開始できない場合
(「6.5.2.CHASER 療法のコース開始・延期・再開規準」参照)
 - (6) 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医が中止の必要があると判断した場合
- 3) 有害事象と関連する理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合。
 - (1) 有害事象との関連が否定できない場合にはこの分類を用いる。
 - (2) 予定日に来院せず以後患者と連絡がとれないような場合にも、毒性との関連が否定できなければこの分類を用いる。
- 4) 有害事象と関連しない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合。
- 5) プロトコール治療中の死亡。
- 6) その他。
 - (1) 登録後、治療開始前の急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった場合
 - (2) 3コースの CHASER 療法後、ハーベストで得られた合計の CD34 陽性細胞総数が 2×10^6 個/kg 未満であった場合
 - (3) プロトコール治療違反が判明した場合
 - (4) 登録後の病理診断変更などにより治療方針を変更した場合 など。
 - (5) CHASER の最終コースでも末梢血中に腫瘍細胞の存在が明らかで自家末梢血幹細胞のハーベストができない場合。

プロトコール治療中止日は、5) の場合は死亡日、それ以外の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。

6.5. 治療変更規準

以下、変更規準については次の用語を用いる。

延期: 投与を規定より遅らせること

中止: 治療の一部または全部の、再開しない途中終了

6.5.1. R-high-CHOP 療法の変更規準

R-high-CHOP療法は第1コースのみであり、プロトコル記載の投与量・投与方法で実施する。本療法は繰り返さないため、変更規準は設けない。

6.5.2. CHASER 療法のコース開始・延期・再開規準

各コースの CHASER 療法は、以下の(1)と(2)をすべて満たすことを確認の上、開始する。いずれか1つ以上を満たさない場合、1日単位でコース開始を延期する。

(1) 前コース開始日より21日以上経過している(前コースの day22以降開始可能)

(2) CHASER 療法開始予定日の2日前～当日の検査で下記の1～6をすべて満たす。

1. 好中球数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$
2. 血小板数 $\geq 10.0 \times 10^4/\text{mm}^3$
3. ALT \leq 施設規準値上限の5倍
4. AST \leq 施設規準値上限の5倍
5. T-bil $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
6. 血清 creatinine $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$

延期後、上記(2)の1～6をすべて満たせば、コースを開始する。ただし、21日以上延期しても(前コース day1より数えて day42を超えても)すべてを満たさない場合はプロトコル治療中止とする。

6.5.3. CHASER 療法の減量・薬剤中止規準

薬剤	用量レベル	用量
エンドキサン (CPA)	レベル 0 (100%)	1200 mg/m ²
	レベル -1 (80%)	960 mg/m ² (感染による減量)
	レベル -2 (60%)	720 mg/m ² (感染による減量)
	レベル -3 (0%)	プロトコール治療中止 (出血性膀胱炎 grade2 による非投与)
キロサイド (Ara-C)	レベル 0 (100%)	2 g/m ²
	レベル -1 (80%)	1.6 g/m ² (感染による減量)
	レベル -2 (60%)	1.2 g/m ² (感染による減量)
	レベル -3 (50%)	1.0 g/m ² (クレアチニン上昇もしくは中枢神経毒性 grade2 による減量)
	レベル -4 (0%)	プロトコール治療中止 (クレアチニン上昇による非投与)
エトポシド (VP-16)	レベル 0 (100%)	100 mg/m ²
	レベル -1 (80%)	80 mg/m ² (感染による減量)
	レベル -2 (60%)	60 mg/m ² (感染による減量)
デカドロン (Dexa)	レベル 0 (100%)	40 mg/body
	レベル -1 (0%)	Dexa のみ投与しない (胃・十二指腸潰瘍、糖尿病、精神症状による非投与)

1) 血液毒性による減量

本試験では血液毒性 (白血球・好中球・血小板・ヘモグロビン・リンパ球減少) による減量規準は設けない。

2) 感染による減量

7日以上持続する「Grade3-4の好中球減少を伴う感染 (感染巣不明または臨床的に確認)」が認められた場合

- ・次コースからCPA, Ara-C, VP-16の投与量レベルを1つずつ下げる (初回減量時レベル -1:80%)。
- ・レベル-2 (60%) にても7日以上持続する「Grade3-4の好中球減少を伴う感染」が認められた場合は、それ以上の減量を行わず、CHASER療法開始規準を満たせばレベル-2 (初回投与量の60%) で治療を継続する
- ・減量して行ったコースで「Grade3-4の好中球減少を伴う感染 (感染巣不明または臨床的に確認)」が見られなくても再増量しない。

3) 腎障害による減量

Ara-C (キロサイド) は血清クレアチニン値を治療日の2日前、前日もしくは当日に測定し、クレアチニン値により下記の規準で投与量を減量する。

血清クレアチニン値 (mg/dL)	用量レベル	キロサイド投与量
≤ 1.5 mg/dL	level 0	2 g/m ² (full dose)
1.6-1.9 mg/dL	level -3 (50%)	1g/m ²
> 2 mg/dL	level -4 (0%)	投与しない (治療延期)

投与予定日から3週間待っても level 0 もしくは level -3 への回復が認められない場合はプロトコール治療を中止する。

4) 中枢神経毒性による減量

Grade 2 もしくは Grade 3 の中枢神経系毒性 (言語障害、運動失調、傾眠、白質脳症) が認められた場合は、以後の Ara-C の投与量を level -3 すなわち 1g/m² に減量する。Level -3 にても grade 3 の中枢神経系毒性が認められた場合はプロトコール治療中止とする。

5) 胃・十二指腸潰瘍、糖尿病、精神症状による dexamethasone の投与中止

以下のいずれかの場合、以降の dexamethasone を投与しない (レベル-1)。

- ・ヒスタミンH₂受容体拮抗薬あるいはプロトンポンプ阻害剤の予防投与の内服にもかかわらず、消化管潰

瘍(胃・十二指腸)(grade2以上)が見られた場合(上記予防投与なしで消化管潰瘍が見られた場合は消化管潰瘍に対する治療を行いながら dexamethasone と PSL は投与してよい)。

- ・ インスリン治療が必要とされるような糖尿病が出現した (Grade 3: 空腹時血糖 > 250 mg/dL 以上) 場合で、インシュリンを使用しても血糖コントロールが不良の場合。
- ・ メジャートランキライザー、抗うつ薬・抗躁薬の投薬が必要になった場合

6) Rituximab 減量・中止規準

rituximab の減量・中止規準は設定しない。

7) 出血性膀胱炎による CPA 投与中止およびプロトコール治療中止

Grade 2 以上の血尿(膀胱炎-膀胱: grade2: 肉眼的出血)が出現した場合は、プロトコール治療を中止する。

6.5.4. LEED 療法の変更規準

LEED 療法は規定どおり投与する。変更規準は設けない。

6.5.5. 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、「16.6.研究事務局」に問い合わせる。

研究事務局連絡先: 小椋美知則

名古屋第二赤十字病院 血液内科

〒466-8650 愛知県名古屋市昭和区妙見町2-9

TEL 052-832-1121

FAX 052-832-1130

E-mail: mi-ogura@naa.att.ne.jp

6.6. 併用療法・支持療法

6.6.1. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法

- 1) ヘモグロビン (Hgb) < 8.0 g/dL の貧血に対しては、輸血を行い、Hgb \geq 8.0 g/dL に保つのが望ましい。
- 2) 血小板数 < $1 \times 10^4/\text{mm}^3$ となったら、もしくは < $1 \times 10^4/\text{mm}^3$ に減少することが予想される場合は適宜血小板輸血を行う。
- 3) 輸血製剤は放射線照射を行うと共に、白血球除去フィルターを用いる。
- 4) 上部消化管潰瘍の既往者などでは必要に応じて、ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬あるいはプロトンポンプ阻害剤の予防投与を併用する。
- 5) 悪心・嘔吐に対しては、保険適応内で制吐剤を適切かつ有効に用いる。予防的投与も可能。
- 6) 高度の白血球減少が起こりうるので、発熱時 (neutropenic fever) には細菌学的検索用の検体を採取した後、可及的速やかに適切かつ十分量の抗生剤を投与する。例) ピペラシンナトリウム (ペントシリン) 2 g x 3-4 回/日と硫酸ゲンタマイシン (ゲンタシン) 60 mg x 2 回/日もしくは硫酸アミカシン (アミカシン) 100mg x 3 回/日の併用あるいはセフトアジム (モダシン) 2 g x 2 回/日
- 7) 間質性肺炎を疑った場合、直ちに胸部 X 線撮影、動脈血ガス分析、胸部 CT 検査などを行う。 *Pneumocystis jirovecii* など起因病原体に対する治療を開始、あるいは薬剤性肺臓炎と診断した場合には、ステロイド剤投与を開始するなどの適切な処置を講じる。
- 8) 治療期間中は amphotericin-B syrup、イソジナールなどの予防投与を必要に応じて併用する。
- 9) 大量化学療法時は細菌/真菌培養検査を週1回実施し、感染症の早期発見治療に努める。

6.6.2. 許容される併用療法・支持療法

特記すべきものなし。

6.6.3. 許容されない併用療法・支持療法

プロトコール治療中は以下のいずれの治療も行わない。

- 1) プロトコールで規定した以外の化学療法剤 (抗がん剤)
- 2) 放射線治療
- 3) インターフェロン療法
- 4) 免疫抑制剤
- 5) 生ワクチン、弱毒生ワクチン (MCL 以外の疾患に対するものも含めて行わない)

6.7. 後治療

- 1) 大量化学療法後の re-staging により CR と判定された場合、再発が見られるまで無治療で観察する。再発後の治療は規定しない。
- 2) プロトコール治療中止例では、その時点で可能な限り re-staging を行い、CR と判定された場合は 1) と同様に無治療で経過観察をし、RD/PD と判定されるまで後治療を行わない。
- 3) プロトコール治療中止例またはプロトコール治療完了後の re-staging により CR と判定されなかった場合は、以後の治療は規定しない。

12. 統計的事項

12.1. 主たる解析と判断規準

本試験の主たる目的は、bulky II期、III期、IV期のMCL患者に対してR-high-CHOP/CHASER/LEED療法が十分な有効性と安全性を有するかどうかを評価することである。

主たる解析は、グループの検討により確定した不適格例を除く「全適格例」を対象として、Kaplan-Meier法に基づく無増悪生存曲線を描出し、その2年点推定値をprimary endpointである2年無増悪生存割合とする。区間推定にはGreenwoodの公式に基づく片側90%信頼区間(両側80%信頼区間)を求め、2年無増悪生存割合の片側90%信頼区間下限が、閾値である30%を上回るかどうかを調べる。2年無増悪生存割合の片側90%信頼区間下限が閾値を上回れば「R-high-CHOP/CHASER/LEED療法は有効」と判断し、上回らなければ「R-high-CHOP/CHASER/LEED療法は無効」と判断する。

主たる解析は、登録終了後2年経過時点以降に追跡調査が行われる定期モニタリング時のデータに基づいてJCOGデータセンターが行い、解析結果を「主たる解析レポート」としてまとめ、効果・安全性評価委員会に提出する。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.4.3.臨床的仮説と登録数設定根拠」で述べたように、閾値2年無増悪生存割合を30%、期待2年無増悪生存割合を50%とすると、帰無仮説(H_0)は「R-high-CHOP/CHASER/LEED療法の2年無増悪生存割合は30%以下である」、対立仮説(H_A)は「R-high-CHOP/CHASER/LEED療法の2年無増悪生存割合は50%以上である」となる。 α エラーを0.1、 β エラーを0.1、主たる解析時点で全適格例のうち2年未満の打ち切り例がないと仮定して二項分布の正規近似により必要症例数を求めると39例となる。3例程度の不適格例を見込んだとしても全登録例は42例程度でよいと思われるが、MCLのJCOG試験は本試験が初めてであり、病理中央診断による不適格例がどの程度生じるかは不明である。探索的な「病理中央診断適格例」の解析においても精度を確保するため、10%強の病理中央診断不適格例の発生を想定し、予定登録数を45例とする。「2.4.5.患者集積見込み」に基づき、登録期間は3年とした。

主たる解析の後、さらに登録終了後5年まで追跡を行い最終解析を行うため、追跡期間は登録終了後5年間とした。

12.2 中間解析と試験の早期中止

有効性に関する中間解析は予定しない。

「14.1.定期モニタリング」に後述するように、安全性(有害事象)とともに全生存期間と無増悪生存期間を年2回モニタリングし、有効性が予想より明らかに下回ると判断された場合は試験の早期中止を検討する。

12.3 Secondary endpoints の解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で以下の secondary endpoints の解析を行う。

12.3.1 安全性の secondary endpoints の解析

Secondary endpointsのうち、安全性に関するエンドポイントは、有害事象発現割合と重篤な有害事象発現割合、二次がん発生割合である。これらは原則として定期モニタリングの項目とする(14.1.定期モニタリング)。R-high-CHOP療法およびCHASER療法におけるGrade 3以上の有害事象の割合およびGrade 4の有害事象の割合が、それぞれhigh-CHOP療法、CHASE療法単独、LEED療法(7.2.予期される有害反応)での割合を大きく上回らないことを期待する。

12.3.2 有効性の secondary endpoints の解析

Secondary endpointsのうち、有効性のエンドポイントと期待する結果は以下のとおりである。

- 1) 無増悪生存期間・無増悪生存割合: 中央値がR-CHOP療法の報告の16.6ヶ月を大きく上回ることを期待する。2年無増悪生存割合も30%を超えることを期待する。5年無増悪生存割合については、明確な見込みを提示することは困難であるが、2年以降の増悪状況を把握することを目的として算出する。
- 2) 全生存期間・生存割合: 5年生存割合がCHOP療法等での25%を大きく上回ることを期待する。
- 3) CR割合および奏効割合: 寛解導入療法終了後のCR割合はR-CHOP療法での34%⁶⁾を上回ることを期待する。プロトコール治療全体では85%を上回ることを期待する。奏効割合については、R-CHOP療法では94%であることから、本試験でも同程度の割合となることを期待する。

18. 参考文献

- 1) Banks P, Chan J, Cleary ML, et al. Mantle cell lymphoma: A proposal for unification of morphologic, immunologic, and molecular data. *Am J Surg Pathol* 16:637-640, 1992
- 2) Fisher RI, Dahlborg S, Nathwani BN, et al. A clinical analysis of two indolent lymphoma entities: mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell subcategories): a Southwest Oncology Group study. *Blood* 85:1075-1082, 1995
- 3) Teodorovic I, Pittaluga, S, Klün-Nelemans JC, et al. Efficacy of four different regimens in 64 mantle-cell lymphoma cases: clinicopathologic comparison with 498 other non-Hodgkin's lymphoma subtypes. European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 13:2819-2826, 1995
- 4) The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 89:3909-3918, 1997
- 5) Yatabe Y, Suzuki R, Tobinai K, et al. Significance of cyclin D1 overexpression for the diagnosis of mantle cell lymphoma: a clinicopathologic comparison of cyclin D1-positive MCL and cyclin D1-negative MCL-like B-cell lymphoma. *Blood* 95: 2253-2261, 2000
- 6) Lenz G, Dreyling M, Hoster E et al. Immunochemotherapy With Rituximab and Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Significantly Improves Response and Time to Treatment Failure, But Not Long-Term Outcome in Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma: Results of a Prospective Randomized Trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) *J Clin Oncol* 23:1984-1992. 2005
- 7) Zinzani PL, Magagnoli M, Moretti L, et al. Randomized trial of fludarabine versus fludarabine and idarubicin as frontline treatment in patients with indolent or mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 18:773-9, 2000
- 8) Taji H, Kagami Y, Okada Y, et al. Growth inhibition of CD20-positive B lymphoma cell lines by IDEC-C2B8 anti-CD20 monoclonal antibody. *Jpn J Cancer Res.* 89:748-756. 1998
- 9) Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, Bodkin DJ, et al: IDEC-C2B8: results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 15:3266-3274, 1997
- 10) Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al: IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 90:2188-2195, 1997
- 11) McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al: Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 16:2825-2833, 1998
- 12) Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al: Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 17:268-276, 1999
- 13) Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al: Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 92:1927-1932, 1998
- 14) Demidem A, Lam T, Alas S, Hariharan K, et al. Chimeric anti-CD20 (IDEC-C2B8) monoclonal antibody sensitizes a B cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs. *Cancer Biother Radiopharma* 12: 177-186,1997
- 15) Tobinai K, Kobayashi Y, Narabayashi M, et al: Feasibility and pharmacokinetic study of a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8, rituximab) in relapsed B-cell lymphoma. The IDEC-C2B8 Study Group. *Ann Oncol* 9:527-534, 1998
- 16) Igarashi T, Kobayashi Y, Ogura M, et al. Factors affecting toxicity, response and progression-free survival in relapsed patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma treated with rituximab: a Japanese phase II study. *Ann Oncol.* 13:928-943. 2002
- 17) Foran JM, Rohatiner AZ, Cunningham D, et al. Phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 18; 317-324, 2000
- 18) Howard OM, Gribben JG, Neuberger DS, et al. Rituximab and CHOP Induction Therapy for Newly Diagnosed Mantle-Cell Lymphoma: Molecular Complete Responses Are Not Predictive of Progression-Free Survival. *J Clin Oncol* 20:1288-1294, 2002
- 19) Lenz G, Dreyling M, Hoster E et al. Immunochemotherapy With Rituximab and Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Significantly Improves Response and Time to Treatment Failure, But Not Long-Term Outcome in Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma: Results of a Prospective Randomized Trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) *J Clin Oncol* 23:1984-1992. 2005
- 20) Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 16; 3803-3809, 1998

- 21) Hiddemann W, Dreyling M. Mantle Cell Lymphoma: Therapeutic Strategies Are Different from CLL. *Curr Treat Options Oncol.* 4:219–226, 2003
- 22) Vose JM, Bierman PJ, Weisenburger DD, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.*6:640–645, 2000
- 23) Vandenberghe E, Ruiz de Elvira C, Loberiza FR, et al. Outcome of autologous transplantation for mantle cell lymphoma: a study by the European Blood and Bone Marrow Transplant and Autologous Blood and Marrow Transplant Registries. *Br J Haematol.* 5:793–800, 2003
- 24) AS Freedman, D Neuberger, et al. High-dose chemoradiotherapy and anti-B-cell monoclonal antibody-purged autologous bone marrow transplantation in mantle-cell lymphoma: no evidence for long-term remission. *J Clin Oncol.* 1998 Jan;16(1):13–8.
- 25) Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol.* 2005;23:7013–23
- 26) Fisher RI. Mantle cell lymphoma: at last, some hope for successful innovative treatment strategies. *JCO* 23, 657–658, 2005
- 27) Magni, M, Di Nicola M, Devizzi L, et al. Successful in vivo purging of CD34-containing peripheral blood harvests in mantle cell and indolent lymphoma: evidence for a role of both chemotherapy and rituximab infusion. *Blood* 96; 864–869, 2000
- 28) Hooijberg E, Sein JJ, van den Berk PCM, et al: Eradication of large human B cell tumors in nude mice with unconjugated CD20 monoclonal antibodies and interleukin 2. *Cancer Res.* 55: 2627–2634, 1995
- 29) Gale RP and Zigelboim J: Modulation of polymorphonuclear leukocyte-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Immunol* 113: 1793–1800, 1974
- 30) Gale RP and Zigelboim J: Polymorphonuclear leukocytes in antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Immunol* 114: 1047–1051, 1975
- 31) Kerst JM, van de Winkel JG, Evans AH, et al. Granulocyte colony-stimulating factor induces hFc gamma RI (CD64 antigen)-positive neutrophils via an effect on myeloid precursor cells *Blood* 81: 1457–1464, 1993
- 32) Van der Kolk LE, Grillo-Lopez AJ, Baars JW, et al. Treatment of relapsed B-cell non-Hodgkin's lymphoma with a combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibodies (rituximab) and G-CSF: final report on safety and efficacy. *Leukemia.* 17:1658–1664, 2003
- 33) Rose AL, Smith BE, Maloney DG. Glucocorticoids and rituximab in vitro: synergistic direct antiproliferative and apoptotic effects. *Blood.* 100:1765–1773, 2002
- 34) Shipp MA, Neuberger D, Janicek M, et al. High-dose CHOP as initial therapy for patients with poor-prognosis aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a dose-finding pilot study. *J Clin Oncol* 13:2916–2923, 1995
- 35) Stoppa AM, Bouabdallah R, Chabannon C, et al. Intensive sequential chemotherapy with repeated blood stem-cell support for untreated poor-prognosis non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 15: 1722–1729, 1997
- 36) Santoro A, Balzarotti M, Tondini C, et al. Dose-escalation of CHOP in non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 10: 519–525, 1999
- 37) Itoh K, Ohtsu T, Wakita H, et al. Dose-escalation study of CHOP with or without prophylactic G-CSF in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 11: 1241–1247, 2000
- 38) Ogura M, Kagami Y, Taji H, et al. Pilot phase I/II study of new salvage therapy (CHASE) for refractory or relapsed malignant lymphoma. *Int J Hematol* 77; 503–511, 2003
- 39) Josting A, Reiser M, Wickramanayake PD, et al: Dexa-BEAM: an effective regimen for cytoreduction prior to high-dose chemotherapy with autologous stem cell support for patients with relapsed/refractory mantle-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2000 Mar;37(1–2):185–7
- 40) Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, et al. Outpatient-based ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) chemotherapy in transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 2003;14 Suppl 1:i11–6
- 41) Ogura M, Kikuchi A, Kawase T, et al. Phase I/II Study of a New Salvage Chemotherapy with Rituximab (CHASER Therapy) for Relapsed Advanced Follicular Lymphoma (FL) and Mantle Cell Lymphoma (MCL). *Blood* (abstr), 2002
- 42) Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346: 235–242, 2002
- 43) Vose JM, Link BK, Grossbard ML, et al: Phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 19: 389–397, 2001
- 44) Tobinai K: Clinical trials of a mouse-human chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for B-cell lymphoma in Japan. *Cancer Chemother Pharmacol*, 48 (Suppl.1) S85–S90, 2001